

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 673 179

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 91 02091

(51) Int Cl⁸ : C 07 C 233/20, 231/00; A 61 K 7/06, 7/48, 47/16, 9/107

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21.02.91.

(71) Demandeur(s) : Société Anonyme dite: L'OREAL — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 28.08.92 Bulletin 92/35.

(72) Inventeur(s) : Zysman Alexandre, Vanlerberghe Guy et Semeria Didier.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

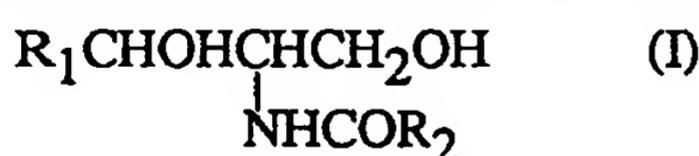
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(74) Mandataire : Bureau D.A. Casalonga - Josse.

(54) Céramides, leur procédé de préparation et leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie.

(57) L'invention concerne des céramides de formule:



où R₁ désigne un radical alcoyle ou alcényle en C₁₁ à C₂₁ et R₂ désigne un radical hydrocarboné en C₁₁-C₁₉, linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en C₁₁-C₁₉, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 35%, ces composés étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro:thréo de 85:15 à 60:40.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés et ainsi que leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie.

FR 2 673 179 - A1



Céramides, leur procédé de préparation et leurs applications en cosmétique et en dermopharmacie.

La présente invention a pour objet de nouveaux céramides, leur procédé de préparation ainsi que leur utilisation, notamment pour les traitements et les soins de la peau et des cheveux en cosmétique ou en dermopharmacie.

L'exposition de la peau au froid, au soleil, aux atmosphères à faible humidité relative, les traitements répétés avec des compositions de lavage ou encore le contact avec des solvants organiques, sont des facteurs qui entraînent, à des degrés divers, un déssèchement apparent. La peau apparaît plus sèche, moins souple et le relief cutané plus prononcé. Par ailleurs, les cheveux, qui sont soumis trop fréquemment à certains traitements capillaires, perdent leur aspect brillant et peuvent devenir râches et cassants.

La demanderesse a donc recherché des composés qui permettent de prévenir ou de corriger ces phénomènes se traduisant par un déssèchement apparent et qui redonnent à la peau sa souplesse et aux cheveux leur brillance et leur douceur.

Pour résoudre ce problème, on a déjà proposé d'utiliser des céramides. On sait en effet que ces composés sont les éléments constitutifs prépondérants des lipides intercornéocytaires du stratum cornéum et participent au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée. Ils représentent, selon DOWNING ("The Journal of Investigative Dermatology", vol. 88, n° 3, p. 21-61, 1987), environ 40% de la totalité de ces lipides.

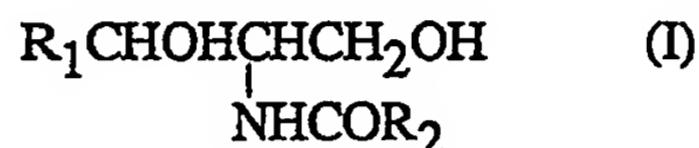
Les céramides utilisés en cosmétique sont des extraits naturels issus notamment de la peau de porc, du cerveau de boeuf, de l'oeuf, des cellules du sang, des plantes etc... (demandes de brevets JA 86/260008 et JA 87/120308). De tels céramides ont également été proposés pour la protection des cheveux (EP 0278 505).

Il s'agit donc toujours de mélanges de teneur plus ou moins importante en céramides et dont la composition est difficile à contrôler. De plus, ces mélanges sont sujets à la contamination bactérienne. Leur conservation est très difficile à maîtriser. Lorsqu'ils

sont d'origine animale, il y a en plus un risque de contamination par l'agent responsable de la BSE (encéphalopathie bovine spongiforme).

Pour résoudre ces problèmes, la demanderesse s'est donc tournée vers les céramides de synthèse.

5 C'est ainsi que la demanderesse a découvert de nouveaux composés dont la constitution peut être représentée par la formule suivante :



10 dans laquelle :

. R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_{11} à C_{21} ;

. R_2 désigne un radical hydrocarboné en $\text{C}_{11}\text{-C}_{19}$, linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques et notamment une ou deux, ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en $\text{C}_{11}\text{-C}_{19}$, linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 35%,

20 ces composés étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro : thréo de 85:15 à 60:40.

25 Les composés (I) selon l'invention, qui sont des cires de bas point de fusion, présentent donc un intérêt tout particulier pour les traitements et les soins de la peau et des cheveux en cosmétique ou en dermopharmacie en permettant de prévenir ou de corriger certains effets du dessèchement apparent.

Ces composés présentent par ailleurs une faible agressivité vis-à-vis de la peau ou des muqueuses oculaires et une bonne tolérance vis-à-vis des membranes cellulaires comme celles des érythrocytes.

30 Les nouveaux composés de formule (I) ci-dessus présentent des propriétés émollientes et adoucissantes. Ils sont facilement solubilisés dans les phases grasses des préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques.

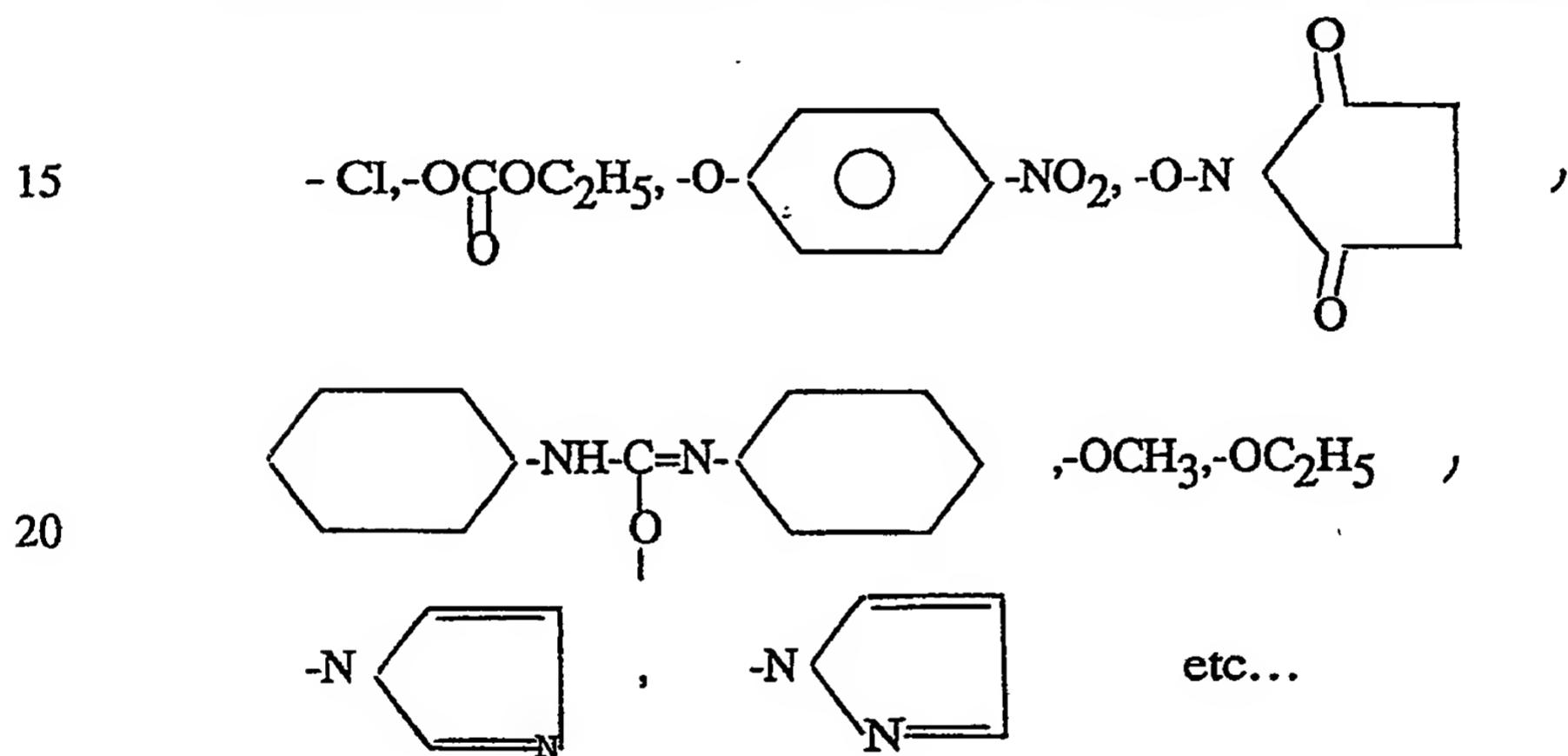
35 Les poils traités par ces composés présentent un aspect brillant et une moins grande sensibilité à l'eau, due à l'apport de matière

lipidique uniformément répartie sur les écailles du poil. Les propriétés mécaniques et de nervosité sont également améliorées.

Ces composés forment, en association avec d'autres lipides, des vésicules.

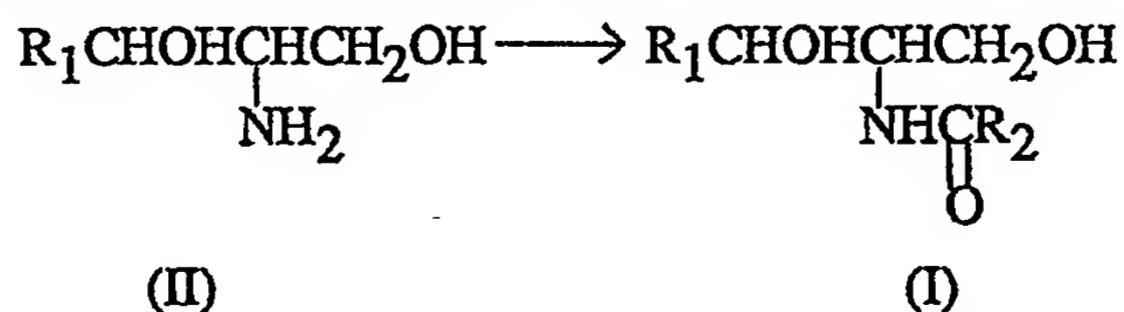
5 La présente invention a ainsi pour objet les nouveaux céramides de formule (I) définis ci-dessus, sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions de 85:15 à 60:40.

10 Les céramides de formule (I) ci-dessus résultent de l'acylation de la fonction amine d'une sphingosine ou d'une dihydrosphingosine par un acide activé de formule R_2COA où R_2 a la signification indiquée ci-dessus et A peut prendre notamment les significations suivantes :



25 Dans la présente demande, on entendra par sphingosine ou dihydrosphingosine les composés D,L c'est-à-dire les mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo.

30 Un autre objet de la présente invention est donc constitué par le procédé de préparation des composés de formule (I) qui peut être représenté par le schéma suivant :



35 R_1 et R_2 ayant les significations indiquées ci-dessus.

5 Les composés (I) sont obtenus par acylation des composés de formule (II) soit avec un chlorure d'acide, soit par un anhydride, soit par un ester de paranitrophénol, soit par un ester de succinimide, soit par un ester de dicyclohexylcarbodiimide, soit par un ester d'alkyle inférieur, soit par un azolide et notamment un imidazolide ou un pyrazolide.

10 Les réactions d'acylation avec un ester d'alkyle inférieur se font à l'état anhydre. Elles sont notamment décrites par E.F. JORDAN dans JAOCs p. 600-605 (1961).

15 Les autres réactions sont effectuées dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, la pyridine, le diméthylformamide, le dichlorométhane etc...

20 L'acylation par un ester de succinimide et de dicyclohexylcarbodiimide est décrite notamment par LAPIDOT dans J. Lipid Res. 8, 142-145 (1967).

25 L'acylation par un ester de paranitrophénol est décrite notamment par BODANSKY dans Nature n° 4459 p. 685 (1955).

30 L'acylation par un anhydride mixte est décrite par J.L. TORRES dans Tetrahedron vol. 43 n° 17, p. 4031-3 (1987).

35 Les acylations avec les azolides sont décrites par H.A. STAAB dans Angew. Chem. Internat. Edit. Vol. 1 n° 7 p. 357-367 (1962).

Quand R₁ désigne un radical alcényle, les composés (II) sont des sphingosines dont la synthèse est décrite à la page 21 de "Chemistry of Sphingolipids".

35 Pour la préparation du composé (I) de l'invention, on peut également utiliser le chlorhydrate du composé (II).

Quand R₁ désigne un radical alcoyle, les composés (II) sont des dihydrosphingosines. Elles peuvent être préparées en particulier à partir de 2- acétamido-3-oxo-alcanoate de méthyle ou d'éthyle, comme

décrit dans "Chemistry of Sphingolipids", page 32.

5 Les procédés de synthèse des sphingosines ou dihydro-sphingosines décrits ci-dessus conduisent à des mélanges racémiques des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro-thréo de 85:15 à 60:40.

10 Les composés selon l'invention peuvent recevoir des applications diverses, notamment en tant que constituants cireux dans des compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques. Ces composés possèdent en plus la propriété de former des vésicules en association avec d'autres lipides, lorsqu'ils sont dispersés dans l'eau.

15 La présente invention a donc pour objet l'utilisation des composés lipidiques de formule (I) en tant que constituants cireux dans des émulsions, des dispersions ou dans des lotions. Elle a également pour objet l'utilisation de ces composés, associés à d'autres lipides, pour la formation de sphérolites lipidiques.

La présente invention a également pour objet des compositions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique contenant un composé de formule (I).

20 Un autre objet de l'invention est constitué par un procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux ou des poils consistant à appliquer sur ces derniers une quantité suffisante d'une telle composition contenant un composé de formule (I).

25 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme d'émulsions (lait ou crème), de lotions hydroalcooliques, huileuses ou oléoalcooliques, de gels, de dispersions ou de bâtonnets solides, de sprays ou de mousses aérosol.

Selon l'invention, les composés de formule (I) représentent 0,05% à 20%, et de préférence 0,1 à 10% du poids total de la composition.

30 Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émollients, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes antisolaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après rasage, des shampooings ou des mascaras.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou de fards et fonds de teint pour le visage.

5 Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'émulsions du type eau-dans-l'huile ou huile-dans l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I) avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras.

10 La phase grasse des émulsions peut constituer 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence 30 à 85% du poids total de l'émulsion.

15 La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12% du poids total de l'émulsion.

20 Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensio-actif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

25 Parmi les principaux adjutants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les corps gras tels que les huiles ou les cires minérales, animales ou végétales, les acides gras, les esters d'acides gras tels que les triglycérides d'acides gras ayant de 6 à 18 atomes de carbone, les alcools gras; les émulsionnats comme les alcools gras oxyéthylénés ou les alcoyléthers de polyglycérol; les solvants tels que les monoalcools ou polyalcools inférieurs contenant de 1 à 6 atomes de carbone ou encore l'eau.

30 Les mono- ou polyalcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène glycol, le glycérol et le sorbitol.

35 A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue,

de pied de boeuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc.; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germe de blé, d'olive, de germe de maïs, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

5 Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acides en C_{12} à C_{22} saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C_8 à C_{22} , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C_{10} - C_{22} .

10 On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

15 Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire microcristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de Ca, Mg et Al.

20 Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique et les alcools de GUERBET comme le 2-octyldodécanol, le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol.

25 A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylque et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de polyglycérol, les alcools en C_{12} - C_{18} comportant de 2 à 10 moles de glycérol.

30 Il peut aussi être utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

35 La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermopharmacie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des

propulseurs.

5 Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de composés de formule (I) dans l'eau en présence de tensio-actif ou encore de dispersions aqueuses de sphérides lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I), associé à au moins un autre composé lipidique.

10 On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés 15 d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans la demande de brevet 20 international WO 83/01 571.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, 25 isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des 30 éthers de polyglycérol tels que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

35 D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international

WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

La présente invention a donc également pour objet une dispersion de sphérides lipidiques constituées de couches moléculaires organisées de composé(s) de formule (I) et de lipide défini ci-dessus renfermant une phase aqueuse à encapsuler.

La phase continue de la dispersion qui entoure les sphérides est une phase aqueuse.

Les sphérides en dispersion ont un diamètre compris entre 0,05 μ m et 5 μ m.

La phase aqueuse encapsulée dans les sphérides peut être de l'eau ou une solution aqueuse de substance active et est dans ce cas de préférence isoosmotique par rapport à la phase continue de la dispersion.

Les sphérides peuvent être obtenues en particulier suivant le procédé décrit dans le brevet français 2 315 991 de la demanderesse, selon lequel on prépare une dispersion de sphérides constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse à encapsuler, en mettant en contact, d'une part un ou plusieurs composé(s) lipidique(s) de formule (I) associé(s) à un ou plusieurs lipide(s) défini(s) ci-dessus, et d'autre part la phase aqueuse à encapsuler dans les sphérides, en agitant pour assurer le mélange et obtenir une phase lamellaire, en ajoutant ensuite un liquide de dispersion en quantité supérieure à la quantité de phase lamellaire obtenue et en secouant énergiquement pendant une durée allant de 15 minutes à 3 heures environ.

Le rapport pondéral entre la phase aqueuse à encapsuler et le(s) composé(s) de formule (I) associé aux lipides formant la phase lamellaire, est de préférence compris entre 0,1 et 20.

Le rapport pondéral de la phase aqueuse de dispersion que l'on ajoute à la phase lamellaire que l'on disperse, est de préférence compris entre 2 et 100, la phase de dispersion et la phase aqueuse à

encapsuler étant de préférence isoosmotiques.

L'agitation est réalisée au moyen d'un agitateur à secousses. Le procédé est de préférence mis en oeuvre à une température comprise entre 30° et 120°C.

5 Un autre procédé de préparation peut consister à utiliser le procédé dénommé REV (reverse-phase evaporation vesicle) ou évaporation en phase inverse décrit dans Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 75, n° 9, pages 4194-4198 (1978), par SZOKA et PAPAHADJOPOULOS.

10 On peut également mettre en oeuvre le procédé qui comprend la succession d'étapes consistant à dissoudre au moins un lipide dans au moins un solvant organique non miscible à l'eau; ajouter la phase organique ainsi obtenue à une phase aqueuse; former une dispersion des deux phases sous forte agitation, la taille des vésicules pouvant 15 être réglée en faisant varier la vitesse d'agitation au cours de ce mélange des phases; conduire l'évaporation du (ou des) solvant(s) sous forte agitation; et, le cas échéant, concentrer la dispersion.

20 Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou des substances ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules.

25 Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartrique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants; des filtres 30 solaires hydrosolubles; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides; des colorants hydrosolubles; des agents antipelliculaires; des agents antiséborrhéiques, des 35 oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée;

des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles se trouvent incorporées dans les feuillets des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter à la phase aqueuse des dispersions de sphérules selon l'invention une phase liquide L non miscible à l'eau. En particulier, la composition selon l'invention peut contenir de 2 à 15 70% en poids de phase liquide L, non miscible à l'eau, par rapport au poids total de la composition, la proportion pondérale relative de(s) lipide(s) constitutif(s) de vésicules par rapport à la phase liquide dispersée L étant comprise entre 0,02/1 et 10/1.

Le(s) constituant(s) de la phase liquide L dispersée dans la phase aqueuse D, peut (peuvent) être choisi(s) dans le groupe formé par les huiles, telles que les esters d'acides gras et de polyols, et les esters d'acide gras et d'alcools ramifiés de formule $R^7\text{-COOR}^8$, formule dans laquelle R^7 représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 20 7 à 19 atomes de carbone et R^8 représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone; les hydrocarbures, tels que l'hexadécane, l'huile de paraffine, le perhydrosqualène; les hydrocarbures halogénés, tels que le perfluorodécahydronaphthalène; la perfluorotributylamine; les polysiloxanes; les esters d'acides 25 organiques, les éthers et polyéthers. La phase liquide L peut renfermer au moins un parfum et/ou au moins une substance active liposoluble. De telles substances liposolubles peuvent être constituées par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état 30 des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E ou F, la vitamine A et ses esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides 35

gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les agents kératolytiques et les caroténoïdes.

On peut également ajouter aux dispersions de sphérule selon l'invention divers adjuvants tels que des opacifiants, des gélifiants, 5 des arômes, des parfums ou des colorants.

Les dispersions de sphérule lipidiques selon l'invention présentent l'intérêt de véhiculer des substances actives qui se trouvent ainsi masquées et protégées vis-à-vis des différents agents 10 d'altération: oxydants et plus généralement composés réactifs vis-à-vis des substances actives encapsulées. La pénétration et la fixation des substances actives peuvent être modulées par la variation de la taille 15 des sphérule et de leur charge électrique. L'action de ces substances actives peut également être ainsi différée (effet retard). Enfin, il est possible d'obtenir grâce à l'utilisation des lipides (I) selon l'invention, et de substances actives combinées une action bénéfique spécifique de la substance active utilisée et en même temps assouplissante, particulièrement intéressante dans le cas du traitement de la peau.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation en cosmétique d'une dispersion aqueuse de sphérule constituée de couches moléculaires organisées de composés lipidiques (I) associés à d'autres lipides renfermant une phase aqueuse à encapsuler, en particulier pour le traitement de la peau.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'une telle dispersion de sphérule lipidiques en dermopharmacie ou dans 25 l'industrie alimentaire.

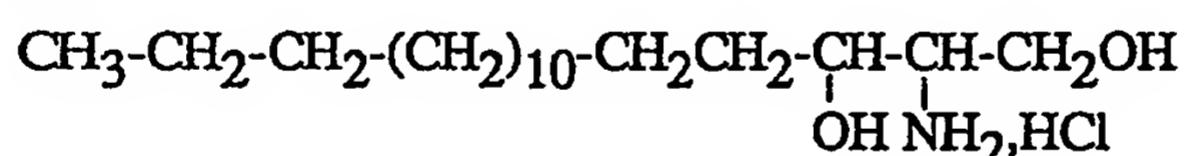
La présente invention sera mieux illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1Préparation du 2-oléoylamino-1,3-octadécanediol1ère étapePréparation du composé (II) avec : R₁ = C₁₅H₃₁ ;chlorhydrate du 2-amino-1,3-octadécanediol (mélange érythrothréo)

Le 2-acétamido-3-oxo octadécanoate de méthyle (100 g, soit 0,27 M) est mis en suspension dans 1 litre d'éthanol absolu. La température du milieu réactionnel est amenée en dessous de 0°C. A 10 cette température, on ajoute en trois fois 30,7 g (0,8 M) de borohydrure de sodium et on maintient l'agitation à cette température pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est alors porté à reflux du solvant pendant 3 heures. Après refroidissement à la température ordinaire, on ajoute 140 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on porte à nouveau le milieu réactionnel à reflux pendant 3 heures. Ce milieu est filtré encore chaud sur un verre fritté. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite.

Le solide obtenu est recristallisé dans 300 cm³ de mélange de solvant heptane : acétate d'éthyle = 90 : 10. On isole 88 g d'un solide blanc dont l'indice d'acide mesuré dans l'éthanol par une solution de soude N/10 est de 2,99 meq/g.

Le spectre RMN¹³C de ce solide est conforme à la structure attendue



Il s'agit bien du chlorhydrate de dihydrosphingosine sous forme de mélange racémique D,L érythro-thréo.

2ème étapePréparation du composé (I) dans lequel -COR₂ = oléoyleMatières Premières

5	- Chlorhydrate de dihydrosphingosine préparé dans la première étape	100 g
	- Chlorure d'oléoyle (1)	84,7 g
	- Triéthylamine	60 g
	- Tétrahydrofurane	400 ml
10	- Isopropanol	150 ml
	- Résine AMBERLITE IRN 150	160 g
	- Acétate d'éthyle	600 ml

(1) Commercialisé par BASF avec un titre en chlorure d'acide de 98%.

15 La répartition des principales chaînes est la suivante :

C ₁₄ : 4,5%	C ₁₈ ⁼¹ : 65%
C ₁₆ : 8,5%	C ₁₈ ⁼² : 4,8%
C ₁₈ : 3,4%	C ₁₈ ⁼³ : 0,5%

20 Mode Opératoire

Dans un réacteur sous azote, on introduit 400 ml de tétrahydrofurane et 100 g de chlorhydrate de dihydrosphingosine (0,296 mole) que l'on disperse par chauffage à 45°C; on ajoute alors 31 g de triéthylamine (0,307 mole), ce qui provoque un trouble du milieu réactionnel et une augmentation de la température à 48°C; le pH "apparent" est alors de 8,3±0,1. On laisse revenir à 30°C±1°C.

Par une ampoule à introduction, on commence alors à introduire le chlorure d'oléoyle jusqu'à amener le pH "apparent" jusqu'à 6,7 et on le maintient à cette valeur en ajoutant simultanément en 1 heure, le reste du chlorure d'oléoyle et 29 g de triéthylamine (0,287 mole); au cours de ces additions, la température s'élève à 33°C et est maintenue à cette valeur. On poursuit alors la réaction pendant deux heures et demie supplémentaires.

35 A l'issue de la réaction, le mélange réactionnel est lavé trois fois par 200 ml d'eau à 50-60°C, débarrassé du tétrahydrofurane par dis-

tillation sous pression réduite, et repris par 200 ml d'isopropanol à 50°C. La solution trouble obtenue est agitée pendant une heure en présence de 180 g de résine AMBERLITE IRN 150 puis filtrée sur verre fritté n° 4 préchauffé; après lavage de la résine par 50 ml d'isopropanol à 60°C, la solution limpide jaune est versée lentement dans 600 ml d'acétate d'éthyle sous vive agitation. Le précipité obtenu est laissé au repos 15 heures à +4°C puis essoré sur verre fritté n° 3. On obtient après séchage sous pression réduite à 40-45°C, 64 g de produit blanc, soit un rendement de 40%.

10

ANALYSES

- F = 76°C
- Spectre IR conforme
- Spectre RMN 1H conforme
- Analyse élémentaire :

15

	C%	H%	N%	O%
Calculé	76,40	12,65	2,48	8,48
Trouvé	76,55	12,65	2,49	8,63

Rapport érythro : thréo = 75:25

20

EXEMPLE 2

Préparation du 2-oléoylamino-1,3-octadécanediol

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on solubilise 3 ml de chloroformate d'éthyle (31 mmoles) dans 5 ml de tétrahydrofurane; cette solution étant refroidie à -15°C, on additionne goutte à goutte 25 11,3 g d'oléate de triéthylamine (29,5 mmoles) préalablement solubilisés dans 10 ml de tétrahydrofurane.

Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé lentement, sous atmosphère inerte, dans 8,9 g de (D,L) 2-amino-1,3-octadécanediol préparé à la 1ère étape de l'exemple 1 (29,5 mmoles) solubilisés dans 40 ml de tétrahydrofurane, à 30°C.

Après 1 heure d'agitation, à 30°C, sous atmosphère inerte, (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant chlorure de méthylène/méthanol/ammoniaque 15/3,5/0,6), le milieu réactionnel est lavé à l'eau, puis évaporé à sec, sous vide. Le produit brut obtenu est

chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane 5/3) et après évaporation du solvant d'élution, sous vide, on obtient 12,5 g de cristaux blancs (rendement 75%).

5 Les spectres RMN ^{13}C et IR sont conformes à la structure attendue.

Analyse centésimale : $\text{C}_{36}\text{H}_{71}\text{N}_0\text{O}_3$

	C%	H%	N%	O%
10	Calculé 76,40	12,65	2,48	8,48
	Trouvé 76,47	12,75	2,60	8,72

Rapport Erythro : Thréo = 84:16

EXAMPLE 3

Préparation du 2-linoléoylamino-1,3-octadécanediol

15 Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 et en utilisant 11,3 g de linoléate de triéthylamine (29,5 mmoles), on obtient 11,6 g de cristaux blancs (rendement 70%).

20 Les spectres RMN ^{13}C et IR sont conformes à la structure attendue.

Analyse centésimale : $\text{C}_{36}\text{H}_{69}\text{N}_0\text{O}_3$

	C%	H%	N%	O%
25	Calculé 76,67	12,33	2,48	8,51
	Trouvé 76,74	12,38	2,49	8,64

Rapport Erythro : Thréo = 74:26

EXAMPLE 4Préparation du 2-linoléoylamino-1,3-octadécanediol

5 Selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 2 et en utilisant 11,3 g de linoléate de triéthylamine *(29,5 mmoles), on obtient 11,6 g de cristaux blancs (rendement 49%).

Le spectre RMN ^{13}C est conforme à la structure attendue.

Le spectre de masse est en accord avec la structure attendue.

Rapport Erythro : Théo = 66:34

10

* A partir d'une vitamine F du commerce dont la composition est la suivante :

15

C_{14} : 0,1 %

C_{16} : 6,5 %

$\text{C}_{18} =^1$: 15,5 %

$\text{C}_{18} =^2$: 72,4 %

$\text{C}_{18} =^3$: 3,4 %

20

EXEMPLES DE FORMULATIONEXEMPLE 1Dispersion vésiculaire

La préparation est réalisée à l'aide des parties suivantes :

5

Partie A

- . Céramide suivant exemple 1 : 0,90 g
- . Cholestérylsulfate de sodium : 0,60 g

10

Partie B

- . Eau : 1,50 g

Partie C

15

- . Tampons phosphate 0,1 M, pH = 6,93 : 27,10 g

Etape 1

Les constituants de la partie A sont introduits dans un ballon de 100 ml puis dissous dans un mélange contenant 5 ml de chloroforme et 20 ml de méthanol. Le solvant est ensuite évaporé à 40°C sous pression réduite (pression finale : environ 5×10^2 Pa), à l'aide d'un évaporateur rotatif.

25

Etape 2

Le film lipidique formé à l'issue de l'étape 1 est prélevé et placé dans un flacon de 15 ml. On ajoute aux lipides la partie B. Le mélange obtenu subit le cycle suivant : homogénéisation à l'aide d'une spatule - chauffage en étuve à 75°C pendant une durée de 15 minutes; retour à température ambiante par refroidissement spontané à l'air. Le cycle est reproduit en chauffant une fois 15 minutes puis une autre fois en chauffant 5 minutes.

30

Etape 3

A la phase lamellaire issue de l'étape 2, on ajoute la partie C. Le mélange ainsi obtenu est agité par secouage pendant 1heure à 70°C.

On obtient ainsi une dispersion blanche de vésicules. La fraction volumique des vésicules est égale à 18% et leur taux d'encapsulation est égal à 2,6 μ l de milieu aqueux par mg de mélange lipidique

5 **EXEMPLE 2**

Dispersion vésiculaire

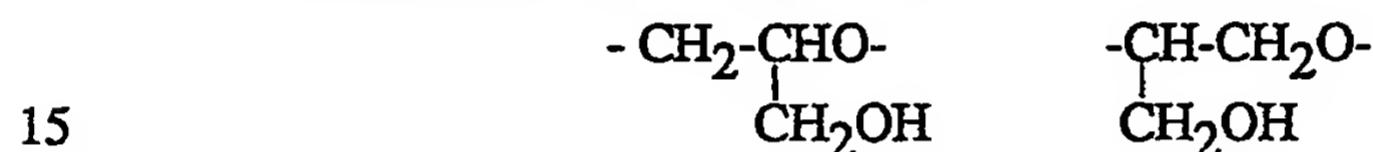
La préparation est réalisée à l'aide des parties suivantes :

Partie A

. Composé non-ionique I : 0,56 g

10 I : formule générale : $C_{16}H_{33}O[-C_3H_5(OH)-O-]^nH$

où : $-C_3H_5(OH)-O$ est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément :



où n est une valeur statistique moyenne égale à 3

. cholestérol : 0,71 g

. dihexadécylophosphate de sodium : 0,08 g

20 . céramide suivant l'exemple 1 : 0,15 g

Partie B

. Solution contenant 0,02% d'azoture de sodium dans l'eau : 28,50g

25

Etape 1

Les constituants de la partie A sont introduits dans un ballon de 100 ml puis dissous dans un mélange contenant 10 ml de dichlorométhane et 4 ml de méthanol.

30 Le solvant est ensuite évaporé à 41°C sous pression réduite, par paliers successifs depuis la pression ambiante jusqu'à environ 5×10^2 Pa, à l'aide d'un évaporateur rotatif.

35

Etape 2

Au film lipidique formé à l'issue de l'étape 1, on ajoute la partie B. Le mélange ainsi obtenu est agité par secouage pendant 2 heures à 70°C.

5 On obtient ainsi une dispersion blanche de vésicules.

La fraction volumique des vésicules est égale à 53% et leur taux d'encapsulation est égal à 9,4 μ l de milieu aqueux par mg de mélange lipidique.

10 Etape 3

La dispersion obtenue à l'issue de l'étape 2 est portée à la température de 30°C, et traitée pendant 2 minutes à l'aide d'un homogénéisateur à ultrasons (Sonifier B 3.0 vendu par la Société BRANSON SONIC POWER Co), équipé d'une microsonde.

15 Conditions de réglage :

- cycle de travail : 50%
- réglage de puissance : position 5

On obtient ainsi une dispersion blanchâtre de vésicules.

20 La fraction volumique des vésicules est égale à 19% et leur taux d'encapsulation est égal à 2,9 μ l de milieu aqueux par mg de mélange lipidique.

La taille moyenne des vésicules mesurée après 1 jour de conservation à température ambiante est égale à (182 \pm 4)nm; après une semaine : (179 \pm 3)nm; après 1 mois : (177 \pm 4) nm.

25

EXEMPLE 3

		<u>Soin pour la peau : Crème H/E</u>	(% en poids)
	- Stéarate de glycérol	2	
	- Monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde		
5	d'éthylène	1	
	- Alcool cétylique	0,5	
	- Acide stéarique	1,4	
	- Triéthanolamine	0,7	
	- Acide polyacrylique réticulé commercialisé		
10	sous le nom de "CARBOPOL 940"	0,4	
	- Fraction liquide de graisse de karité	12	
	- Perhydrosqualène de synthèse	12	
	- Antioxydants	0,05	
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,2	
15	- Parfum	0,5	
	- Eau + conservateurs	qsp	100

EXEMPLE 4

		<u>Soin pour la peau : Crème E/H</u>	(% en poids)
	- Monoisostéarate de sorbitan	5	
	- Cire microcristalline	1	
20	- Huile de vaseline	10	
	- Huile de germes de maïs	4	
	- Esters d'acides gras en C ₈ -C ₁₈ et d'alcools gras		
25	en C ₁₂ -C ₁₈	1	
	- Octyldodécanol	4,9	
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,35	
	- Gel de montmorillonite modifiée et d'huile		
	neutre (triglycérides d'acides caprylique et		
30	caprique)	5	
	- Propylène glycol	3	
	- Antioxydants	0,1	
	- Eau + conservateurs	qsp	100

EXAMPLE 5

		<u>Soin pour la peau : lait corporel</u>	(% en poids)
	- Stéarate de glycérol	2	
	- Monostéarate de sorbitan à 20 moles d'oxyde		
5	d'éthylène	1	
	- Acide stéarique	1,4	
	- Triéthanolamine	0,7	
	- Acide polyacrylique réticulé commercialisé		
	sous le nom de "CARBOPOL 940"	0,2	
10	- Huile d'amandes douces	3	
	- Huile de vaseline	8	
	- Antioxydants	0,05	
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	0,3	
	- Eau + conservateurs	qsp	100

15

EXAMPLE 6

		<u>Rouge à lèvres</u>	(% en poids)
	- Huile de sésame	25	
	- Lanoline	20	
20	- Cire de Carnauba	20	
	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	5	
	- Pigments	10	
	- Huile de vaseline	100	

25

EXAMPLE 7

		<u>Rouge à lèvres</u>	(% en poids)
	- Huile de jojoba	20	
	- Lanoline	25	
	- Cire microcristalline	20	
30	- Céramide suivant l'exemple 1 ou 2	5	
	- Pigments	10	
	- Triglycérides d'acides caprique/caprylique		
	vendus sous la dénomination		
	"MIGLYOL 812"	qsp	100

35

EXAMPLE 8Dispersion vésiculaire

5 Dans un ballon rond de 100 ml, on dissout dans 10 ml d'un mélange solvant (chloroforme-méthanol dans le rapport 2/1), les produits suivants :

- Céramide de l'exemple 1	120 mg
- Cholestérol	75 mg
- Acide palmitique	75 mg
- Cholestérylsulfate de sodium	30 mg

10 On évapore le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif et on élimine les dernières traces de solvant par passage à la pompe à palettes pendant 1 heure.

15 On met au contact l'association de lipides obtenue avec 10 g d'eau déminéralisée dans laquelle on a dissous 17,7 mg de dihydrogénophosphate de potassium et 75,5 mg de monohydrogénophosphate disodique.

On homogénéise le mélange à l'aide d'une secouuse pendant 2 heures à la température de 90°C, puis on revient progressivement à la température ambiante.

20 On obtient ainsi une dispersion de vésicules lipidiques dont la taille moyenne est de 0,2 micron.

EXAMPLE 9Shampooing

25 On prépare un shampooing limpide de composition suivante :

- Céramide de l'exemple 1	0,5 g
- Chlorure de sodium	5 g
- Laurylsulfate de triéthanolamine à 40% MA (matière active)	20 g MA
- Triéthanolamine	qs
- Eau	qsp

pH 7

100 g

EXAMPLE 10Lotion pour cheveux

On prépare une lotion non rincée de composition suivante :

	- Céramide de l'exemple 1	0,4 g
5	- Décaméthylcyclopentasiloxane vendu sous la dénomination "SILBIONE 70045 V 5" par la Société RHONE POULENC	20 g
10	- Octaméthylcyclotérasiloxane vendu sous la dénomination "SILBIONE 70045 V 2" par la Société RHONE POULENC	20 g
	- Hexaméthyldisiloxane vendu sous la dénomination "HUILE AK 0,65" par la Société WACKER	19,6 g
	- Alcool éthylique	100 g

15

EXAMPLE 11Soin pour cheveux

On prépare un soin non rincé pour cheveux abîmés de composition suivante :

20	- Décaméthylcyclopentasiloxane	12,5 g
	- Octaméthylcyclotérasiloxane	12,5 g
	- Céramide de l'exemple 1	0,1 g
	- Mélange d'un polydiméthylsiloxane (13%) hydroxylé en bout de chaîne et de cyclo-	
25	méthicone (87%) vendu sous la dénomina- tion "Q2 - 1401" par la Société DOW CORNING	65 g
	- Benzoate d'alcools gras en C ₁₂ -C ₁₅ vendu sous la dénomination "FINSOLV TN"	4,95 g
	- Alcool éthylique	100 g

30

Cette composition facilite le coiffage, apporte de la brillance et du maintien à la coiffure.

EXAMPLE 12Mousse restructurante

- Céramide de l'exemple 1	1 g
- Monolaurate de sorbitane oxyéthyléné à 5 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "TWEEN 20" par la Société ICI	5 g
- Conservateurs	
- Eau	100 g
10 - pH = 5,8	qsp

Conditionnement en bombe pressurisée

- Actif	92 g
- Propulseur hydrocarboné vendu sous le nom commercial "AEROGAZ 3,2N par la Société ELF Aquitaine	8 g
15	

Appliquée en non rincé sur des cheveux décolorés après un shampooing, la composition améliore le démêlage des cheveux mouillés et apporte un toucher lisse et uniforme.

20

EXAMPLE 13Après shampooing

- Mélange d'alcool cétylstéarylque et d'alcool cétylstéarylque oxyéthyléné à 33 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination "SINNOWAX AO" par la Société HENKEL	2 g
25 - Alcool cétylique	1 g
- Alcool stéarylque	1 g
- Hydroxyéthylcellulose vendue sous la dénomination "NATROSOL 250 HR" par la Société HERCULES	1 g
30 - Céramide de l'exemple 1	0,5 g
- Conservateurs	
- Eau qsp	100 g
35 - pH = 6	

Appliquée sur cheveux décolorés après un shampooing, la composition apporte un toucher du cheveu plus durci et plus uniforme.

EXEMPLE 14

5

Mascara

	- Stéarate de triéthanolamine	15 g
	- Paraffine	5 g
	- Cire d'abeilles	4 g
	- Cire de Carnauba	4 g
10	- Céramide de l'exemple 1	0,5 g
	- Gomme arabique	0,8 g
	- Oxyde de fer noir	5 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,08 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,24 g
15	- Eau	qsp 100 g

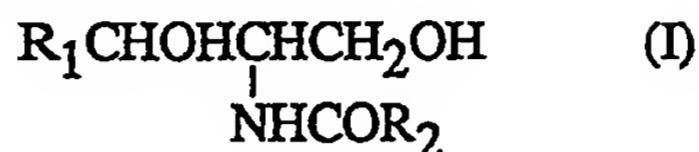
MODE OPERATOIRE

- 1 - On fait fondre les cires (80°C) et on y incorpore le pigment.
- 2 - On fait chauffer la phase aqueuse contenant la gomme et les conservateurs.
- 20 3 - On amène les deux phases à 75°C et on ajoute le céramide dans la phase cireuse.
- 4 - On mélange ces deux phases afin de réaliser l'émulsion.

25

REVENDICATIONS

1. Céramide ayant pour formule :



5 dans laquelle :

. R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_{11} à C_{21} ;

. R_2 désigne un radical hydrocarboné en C_{11} - C_{19} , linéaire et portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, ou un mélange de radicaux hydrocarbonés en C_{11} - C_{19} , linéaires, saturés ou portant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, et notamment une ou deux, dans lequel la proportion de radicaux saturés ne peut excéder 35%,
ce composé étant sous la forme d'un mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans des proportions érythro:thréo de 85:15 à 60:40.

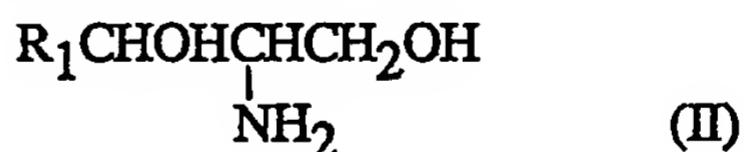
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R_1 est un radical en C_{15} dérivé de sphingosine, ou dihydrosphingosine.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que R_2 est un radical dérivé de l'acide oléique ou linoléique.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi le 2-oléoylamino-1,3-octadécanediol et le 2-linoléoylamino-1,3-octadécanediol.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il consiste à acyler la fonction amine d'une sphingosine, ou d'une dihydrosphingosine de formule (II) suivante



30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

dans laquelle R_1 désigne un radical alcoyle ou alcényle en C_{11} à C_{21} , ce composé étant sous forme de mélange racémique des diastéréoisomères érythro et thréo dans les proportions érythro:thréo de 85:15 à 60:40, par un chlorure d'acide, par un anhydride, par un ester de paranitrophénol, par un ester de succinimide, par un ester de

dicyclohexylcarbodiimide, par un ester d'alkyle inférieur ou par un azolide, en milieu anhydre ou dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, la pyridine, le diméthylformamide et le dichlorométhane.

5 6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'anhydride est un anhydride mixte de formule $R_2COOCOOC_2H_5$, R_2 ayant la signification indiquée dans la revendication 1, l'ester d'alkyle inférieur est un ester de méthyle ou d'éthyle et l'azolide est un imidazolide ou un
10 pyrazolide.

15 7. Composition à usage cosmétique ou dermatopharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,05 à 20% en poids, de préférence 0,1 à 10% en poids, de composé de formule (I) en présence d'un adjuvant choisi parmi les corps gras, les solvants, l'eau, les épaississants, les émulsionnants, les produits hydratants, les adoucissants, les filtres solaires, les germicides, les colorants, les conservateurs, les parfums, les propulseurs et les tensio-actifs.

20 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'émulsion dont la phase grasse, représentant 5 à 60% du poids total de l'émulsion, est essentiellement constituée d'un mélange de composé de formule (I) avec au moins une huile, la phase aqueuse constituant 30 à 85% du poids total de l'émulsion, l'agent émulsionnant étant présent à raison de 1 à 20% en poids, et de préférence 2 à 12% en poids par rapport au poids total de
25 l'émulsion.

30 9. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion huileuse, oléoalcoolique ou hydroalcoolique, sous forme de gel, de dispersion, de bâtonnets solides, de spray ou de mousse aérosol.

35 10. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'une dispersion aqueuse de sphérolites lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées renfermant une phase aqueuse encapsulée, ces couches étant constituées d'au moins un composé de formule (I) associé à au moins un autre composé lipidique.

11. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10, caractérisée par le fait que l'autre composé lipidique est choisi parmi les alcools et diols à longue chaîne, les stérols, les phospholipides, les glycolipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras, les alkylsulfates et les acides gras sous forme de sels.

12. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10 ou 11, caractérisée par le fait que les sphérules ont un diamètre compris entre $0,05\mu\text{m}$ et $5\mu\text{m}$.

13. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon la revendication 10 ou 11, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules est de l'eau ou une solution aqueuse de substance active.

14. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait que la phase aqueuse encapsulée dans les sphérules contient au moins une substance active hydrosoluble cosmétique et/ou pharmaceutique choisie parmi les humectants, les agents de brunissage artificiel éventuellement associés à des colorants, les filtres solaires hydrosolubles, les antiperspirants, les déodorants, les astringents, les produits rafraîchissants, les toniques les cicatrisants, les kératolytiques, les dépilatoires, les eaux parfumées, les extraits de tissus végétaux, les colorants hydrosolubles, les agents anti-pelliculaires, les agents anti-séborrhéiques, les oxydants, les réducteurs, les vitamines, les hormones, les enzymes, les vaccins, les anti-inflammatoires, les antibiotiques, les bactéricides et les agents cytotoxiques ou antitumoraux.

15. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérules lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins une substance active liposoluble choisie parmi les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les

tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

16. Composition sous forme de dispersion aqueuse de sphérolles lipidiques selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisée par le fait qu'elle comprend 2 à 70% en poids d'une phase liquide non miscible à l'eau choisie parmi les huiles, les hydrocarbures, les hydrocarbures halogénés, la perfluorotributylamine, les polysiloxanes, les esters d'acides organiques, les éthers et polyéthers.

17. Utilisation du composé lipidique de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, en tant que constituant cireux ayant des propriétés émollientes et adoucissantes dans des émulsions, des dispersions, des gels, des bâtonnets solides, des sprays, des mousses aérosol ou dans des lotions à usage cosmétique ou dermopharmaceutique.

18. Utilisation du composé lipidique de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec au moins un autre composé lipidique, pour la formation de dispersions de sphérolles lipidiques à usage cosmétique ou dermopharmaceutique.

19. Procédé de traitement cosmétique de la peau, des cheveux ou des poils, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau, les cheveux ou les poils une quantité suffisante d'une composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 16.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 278 505 (ESTEE LAUDER INC.) * En entier * ---	1-19
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 46, no. 22, 23 octobre 1981, pages 4393-4398, American Chemical Society; P. TKACZUK et al.: "Useful syntheses of erythro- and threo-N-oleoyl-D-sphingosines (Ceramides) and galactosylceramides (Cerebrosides) from L-serine" * En entier * ---	1-19
A	CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, vol. 13, octobre 1974, pages 109-116, North-Holland Publishing Co.; H. ALPES: "Synthesis of D,L-erythro-sphingomyelins" * En entier * ---	1-19
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 12, 23 mars 1987, page 348, abrégé no. 89979d, Columbus, Ohio, US; & JP-A-61 260 008 (SUNSTAR, INC.) 18-11-1986 * Abrégé * ---	1-19 DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C 07 C 233/00
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 20, 16 novembre 1987, page 479, abrégé no. 183350j, Columbus, Ohio, US; & JP-A-62 120 308 (KAO CORP.) 01-06-1987 * Abrégé * -----	1-19
Date d'achèvement de la recherche 23-10-1991		Examinateur HELPS I.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		